

# ASETILASI SULFADIASINA PADA ASETILATOR LAMBAT DAN CEPAT

## *Acetylation of Sulfadiazine on Slow and Fast Acetylators*

Roesjdi Gawai<sup>1</sup>, Mulyono<sup>2</sup> dan Budiono Santoso<sup>3</sup>

Program Studi Ilmu Farmasi  
Fakultas Pasca Sarjana Universitas Gadjah Mada

### ABSTRACT

The pharmacokinetics of sulfadiazine have been studied in 14 healthy males of slow and rapid acetylators to investigate the possibility of whether or not the drug is polymorphically acetylated. The ages varied between 19-28 years and body weight range 50,0 to 70,0 kg. The determination of acetylator phenotype was carried out after the oral administration of 500 mg sulfadimidine, based on the ratio of acetylated sulfadimidine in relation to the parent compound in 5-6 hour urine specimen. Various pharmacokinetic parameters of sulfadiazine were estimated after the ingestion of 500 mg of the drug given as single dose. Blood and urine samples were serially collected and free and total sulfadiazine concentration were assayed spectrophotometrically by Bratton - Marshall method. Parameters of the absorption kinetics and bioavailability were not significantly different between both phenotypes. Neither was the values of volume distribution. Parameters of elimination kinetics, however, were significantly different in rapid and slow acetylators, especially those of metabolic elimination, indicating the more rapid acetylation in the former. The higher rates of acetylation in the rapid acetylator group suggest that sulfadiazine is most likely undergo polymorphic acetylation.

**Key words:** *acetylation -- drug metabolism -- pharmacokinetics -- pharmacogenetics -- sulfadiazine*

### PENGANTAR

Sulfadiazina yang merupakan suatu obat kemoterapeutika dari turunan sulfonamida digunakan dalam pengobatan penyakit infeksi, terutama di negara berkembang, karena daya terapinya baik dan harganya relatif murah (Jawetz, 1987). Metabolisme sulfadiazina sebagian besar dengan cara asetilasi seperti sulfonamida lainnya dan dikatalisis oleh enzim N-asetiltransferase serta

- 
- 1: Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya
  - 2: Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta
  - 3: Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

asetilkoenzim A bertindak sebagai donor asetil (Weber dan Glowinski, 1980). Asetilasi sulfadiazina baik secara *in vivo* maupun *in vitro* bersifat polimorfik pada kelinci (Frymoyer dan Jacox, 1963a dan 1963b), tetapi pada manusia belum jelas (Mattila *et al.*, 1969; Vree *et al.*, 1980; Vree, 1985; Santoso, 1980).

Obat atau senyawa asing dalam tubuh akan mengalami salah satu atau gabungan proses: (a) diekskresikan tanpa mengalami perubahan; (b) terjadi reaksi spontan menjadi produk lain tanpa bantuan enzim; (c) mengalami metabolisme menjadi bentuk lain oleh enzim. Metabolisme obat atau senyawa asing terdiri atas reaksi fase I (oksidasi, reduksi atau hidrolisis) dan reaksi fase II (antara lain konjugasi glukuronat, glisina, metil, atau asetilasi). Obat atau senyawa asing yang mengandung gugus amino dan hidrazino (antara lain para-amino salisilat, para-amino benzoat, isoniazida dan sulfonamida) mengalami metabolisme secara N-asetilasi.

Hal yang menarik dari N-asetilasi dalam tubuh manusia ialah polimorfisme genetik. Polimorfisme yang terjadi pada N-asetilasi disebut polimorfisme asetilasi. Asetilasi obat yang bersifat polimorfik dari senyawa amino dan hidrazino tersebut dikontrol oleh dua alel autosomal pada lokus gen tunggal (Chapron dan Blum, 1976; Chapron, *et al.*, 1980). Telah dikenal asetilasi obat tertentu seperti isoniazida, sulfadimidina, sulfapiridina, prokainamida, hidralazina, dapson, hasil reduksi suatu obat (nitrazepam dan clonazepam), metabolit kofcina dan senyawa amino aromatik karsinogen bersifat polimorfik dan didistribusikan secara bimodal (Weber dan Hein, 1985). Sedangkan para-amino benzoat, para-amino salisilat dan sulfanilamida termasuk obat yang bersifat monomorfisme asetilasi dan didistribusikan secara unimodal (Rogers *et al.*, 1981).

Berdasarkan asetilasi, manusia diklasifikasikan atas fenotipe asetilator (lambat dan cepat) atau genotipe (homozigot (rr) resesif, heterozigot (Rr) dan homozigot (RR) dominan) Evans *et al.*, 1960; Chapron *et al.*, 1980). Implikasi klinik, status asetilator bertambah penting, karena beberapa laporan (Drayer dan Reidenberg, 1977; Chapron *et al.*, 1980) menunjukkan dampak negatif yang terjadi baik pada asetilator lambat maupun asetilator cepat. Beberapa penelitian pada beberapa populasi menunjukkan adanya variasi antar etnik dalam frekuensi asetilator lambat, antara lain frekuensi asetilator lambat bangsa Eskimo Kanada sekitar 5%; bangsa-bangsa di daerah Skandinavia sekitar 60%; dan bangsa Mesir serta Marokko kira-kira 83% (Weber dan Hein, 1985; Lunde *et al.*, 1983). Berarti pengetahuan tentang fenotipe asetilator dari pasien dapat menolong resiko secara relatif untuk beberapa respon yang berkaitan dengan terapi dan toksik obat (Drayer dan Reidenberg, 1977).

Komparasi antar spesies menunjukkan, bahwa asetilasi senyawa yang mengandung gugus amino pada kelinci, mencit, hamster dan tikus hampir serupa asetilasinya dengan yang terjadi pada manusia. Asetilasi senyawa tersebut pada tikus umumnya bersifat monomorfik, sedangkan pada manusia, kelinci, mencit dan hamster ada yang bersifat monomorfik dan ada pula yang bersifat polimorfik (Weber dan Hein, 1985). Uniknya senyawa yang bersifat polimorfik pada manusia, kelinci dan mencit menampilkan sifat monomorfik pada hamster atau sebaliknya (Hein *et al.*, 1982; Weber dan Hein, 1985). Sam-

pai saat ini kelinci merupakan model binatang yang lebih baik untuk polimorfisme asetilasi (Weber dan Hein, 1985).

Sejumlah obat dan prosedur tersedia untuk penentuan status fenotipe asetilator (Weber dan Hein, 1985). Dasar penentuan status fenotipe asetilator dengan sampel darah dan/atau urin menggunakan perhitungan parameter kinetika eliminasi; rasio metabolik; aras mikrobiologik; atau kadar obat dalam plasma. Sedangkan prosedur analisis obat dalam darah dan urin antara lain menggunakan metoda kimia, mikrobiologik, dan HPLC. WHO (1973) menganjurkan penggunaan sulfadimidina dalam penentuan status fenotipe asetilator, karena prosedurnya sederhana.

## CARA PENELITIAN

**Subjek dan protokol.** Studi dilakukan pada manusia sehat yang sebelumnya telah ditentukan status fenotipe asetilator secara modifikasi metode Evans (1969) dengan menggunakan sulfadimidina dosis tunggal oral 500 mg yang didasarkan atas rasio asetilasi dalam urin jam ke 5-6. Subyek terdiri dari kelompok asetilator lambat ( $n = 6$ ; umur 19-28 tahun; berat badan = 50,0-56,5 kg) dan asetilator cepat ( $n = 8$ ; umur = 20-26 tahun; berat badan = 51,0-70,0 kg). Semua subyek menunjukkan normal pada uji klinik dan uji diagnostik rutin.

Subyek dipuaskan sepanjang malam (*over-night*) sebelum diberi sulfadiazina; paling kurang dua minggu setelah perlakuan penentuan status fenotipe asetilator. Kantong kemih dikosongkan secara spontan. Subjek diberi 400 ml air minum. Sampel blanko diambil setelah 1 jam berikutnya dan diikuti dengan pemberian sulfadiazina (sebagai larutan garam natrium) dengan dosis tunggal oral 500 mg bersama 200 ml air minum pada subjek. Setiap selang waktu satu jam selama 4 jam berikutnya subjek diberi 200 ml air minum (dianjurkan minum sebanyak mungkin). Setelah dua jam minum obat, subjek dapat diberi makanan normal. Sampel darah sebanyak 5 ml diambil dari subjek yang telah minum sulfadiazina pada jam ke 0,0; 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0; 7,0; 8,0; 10,0; 12,0; 24,0 dan 48,0. Serumnya dipisahkan dengan alat pemusing jenis Kokusan Enshinki model H-100BC5 (Ogawa Seiki Co., Ltd.) dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit. Kemudian serum ini disimpan pada suhu  $-20^{\circ}\text{C}$  sambil menunggu analisis. Sampel urin diambil dari subjek yang telah minum sulfadiazina. Pengumpulan urinnnya dilakukan pada jam ke 0,0-2,0; 2,0-4,0; 4,0-6,0; 6,0-8,0; 8,0-12,0; 12,0-24,0 dan selanjutnya selama tiap-tiap 24 jam sampai jam ke 168,0. Volume dan pH urin diukur, setelah itu 10 ml alikotot disimpan pada suhu  $-20^{\circ}\text{C}$  sambil menunggu analisis.

**Prosedur analisis.** Sulfadiazina bebas dan total ditetapkan dari sampel serum dan urin menurut metode Bratton-Marshall (Bausch & Lomb Analytical Division, 1965) dan asetilsulfadiazina dihitung dari pengurangan sulfadiazina total dengan sulfadiazina bebas (semua terhitung sebagai sulfadiazina). Modifikasi prosedur penyiapan sampel adalah sebagai berikut.

**Analisis sulfadiazina bebas dan total dalam serum.** Larutan asam triklorasetat 1 ml (20% b/v) ditambahkan kepada 0,2 ml serum dan 3,8 ml air, campur pada Vortex-Mixer jenis VM3 (Cat. M. Zipperer GmbH), biarkan

selama 10 menit dan pusing dengan alat pemusing dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit. Pindahkan secara seksama 2 ml cairan supernatan dari tiap tabung ke dalam 2 set tabung (ukuran 15x110 mm). Satu set tabung untuk penentuan kadar sulfadiazina bebas dan set tabung yang lain untuk penentuan sulfadiazina total. Set tabung untuk penentuan sulfadiazina total ditandai tiap batas miniskus masing-masing tabung dan ditambahkan 0,2 ml HCl 4N. Kemudian set tabung ini dipanaskan dalam penangas air pada suhu 100°C selama 60 menit (dilakukan duplikasi).

**Statistika.** Garis regresi, *mean*, galat baku, uji t dan korelasi perbedaan peringkat metode Spearman dihitung menurut prosedur statistik baku.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penetapan kadar sulfadiazina bebas dan total pada subjek asetilator lambat dan cepat digunakan untuk penentuan parameter farmakokinetika dan asetilasi sulfadiazina.

**Parameter kinetika absorpsi.** Ketersediaan hayati (F) adalah  $73,45 \pm 5,27\%$  untuk kelompok asetilator lambat dan  $81,34 \pm 4,05\%$  untuk kelompok asetilator cepat. Uji komparasi kedua nilai F ini tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p > 0,05$ ). Nilai tetapan laju absorpsi ( $k_a$ ), waktu puncak ( $t_m$ ), kadar puncak sulfadiazina dalam serum ( $C_m$ ) dan kadar obat dalam serum waktu  $t = 0$  teoritik ( $C_0$ ) bagi kelompok asetilator lambat adalah  $0,649 \pm 0,129$  jam<sup>-1</sup>;  $4,50 \pm 0,68$  jam;  $17,72 \pm 0,94$  mg/l dan  $22,92 \pm 1,68$  mg/l, sedangkan untuk kelompok asetilator cepat adalah  $0,692 \pm 0,080$  jam<sup>-1</sup>;  $3,64 \pm 0,28$  jam;  $18,59 \pm 0,94$  mg/l dan  $23,95 \pm 1,28$  mg/l (*mean*  $\pm$  galat baku). Uji komparasi nilai-nilai tersebut menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna ( $p > 0,05$ ). Parameter absorpsi yang berbeda bermakna adalah daerah di bawah kurva antara asetilator lambat ( $408,5 \pm 29,8$  mg jam/l) dengan asetilator cepat ( $289,1 \pm 19,8$  mg jam/l) pada  $p < 0,0025$  (tabel 1).

Tabel 1. Parameter kinetika absorpsi sulfadiazina rata-rata

Kelompok	F (%)	AUC <sub>0</sub> (mg jam/l)	$k_a$ (jam <sup>-1</sup> )	$t_m$ (jam)	$C_m$ (mg/l)	$C_0$ (mg/l)
Asetilator lambat (n = 6)	73,45 (5,27)	408,5 <sup>c</sup> (29,8)	0,649 <sup>a</sup> (0,129)	4,50 <sup>a</sup> (0,68)	17,72 <sup>a</sup> (0,94)	22,92 (1,68)
Asetilator cepat (n = 8)	81,34 (4,05)	289,1 (19,8)	0,692 <sup>b</sup> (0,080)	3,64 <sup>b</sup> (0,28)	18,59 <sup>b</sup> (0,94)	23,95 (1,28)

(Hasil dinyatakan sebagai *mean* (SEM); SEM = galat baku/standard error of *mean*; <sup>a</sup>n = 5; <sup>b</sup>n = 7; <sup>c</sup>p < 0,0025)

**Parameter distribusi.** Parameter distribusi ditunjukkan dengan koefisien distribusi. Nilai koefisien distribusi asetilator lambat ( $0,295 \pm 0,027$  l/kg) tidak berbeda bermakna dengan koefisien distribusi asetilator cepat ( $0,307 \pm 0,022$  l/kg) ( $p > 0,05$ ).

**Parameter kinetika eliminasi.** Nilai tetapan laju eliminasi dan waktu paro eliminasi pada kelompok asetilator lambat adalah  $0,058 \pm 0,004$  jam<sup>-1</sup> dan  $12,22 \pm 0,82$  jam, sedangkan pada kelompok asetilator cepat adalah  $0,083 \pm 0,005$  jam<sup>-1</sup> dan  $8,62 \pm 0,63$  jam. Kedua nilai ini berbeda bermakna pada  $p < 0,0025$ . Nilai klirens total ( $Cl_T$ ) dan klirens metabolik ( $Cl_M$ ) kelompok asetilator cepat ( $1,426 \pm 0,056$  l/jam dan  $0,547 \pm 0,045$  l/jam) menunjukkan perbedaan bermakna dengan kelompok asetilator lambat ( $0,903 \pm 0,050$  l/jam dan  $0,262 \pm 0,028$  l/jam) pada  $p < 0,0005$ . Sedangkan klirens renals ( $Cl_R$ ) dan rasio klirens metabolik/klirens total ( $Cl_M/Cl_T$ ) masing-masing menunjukkan perbedaan bermakna pada  $p < 0,025$  dan  $p < 0,05$  (tabel 2).

Tabel 2. Parameter kinetika eliminasi sulfadiazina rata-rata

Kelompok	$k_{el}$ (jam <sup>-1</sup> )	$t_{0,5}$ (jam)	$Cl_T$ (l/jam)	$Cl_R$ (l/jam)	$Cl_M$ (l/jam)	$Cl_M/Cl_T$ (X)
Asetilator lambat (n = 6)	0,058 <sup>b</sup> (0,004)	12,22 <sup>b</sup> (0,82)	0,903 <sup>a</sup> (0,050)	0,641 <sup>c</sup> (0,050)	0,262 <sup>a</sup> (0,028)	29,23 <sup>d</sup> (3,13)
Asetilator cepat (n = 8)	0,083 (0,05)	8,62 (0,63)	1,426 (0,056)	0,916 (0,093)	0,547 (0,045)	38,79 (3,41)

(Hasil dinyatakan sebagai: *mean* (SEM); SEM = galat baku/standard error of *mean*; <sup>a</sup> =  $p < 0,0005$ ; <sup>b</sup> =  $p < 0,0025$ ; <sup>c</sup> =  $p < 0,025$ ; <sup>d</sup> =  $p < 0,05$ )

**Rasio asetilasi sulfadiazina dalam serum dan urin pada waktu tertentu.** Rasio asetilasi kelompok asetilator lambat pada jam ke 6; 7; 8; 10 dan 12 berturut-turut adalah  $10,68 \pm 1,87\%$ ;  $12,09 \pm 2,15\%$ ;  $11,94 \pm 2,61\%$ ;  $17,91 \pm 4,29\%$  dan  $15,43 \pm 4,38\%$ . Rasio asetilasi pada kelompok asetilator cepat adalah  $16,26 \pm 2,57\%$ ;  $15,86 \pm 2,86\%$ ;  $18,71 \pm 3,08\%$ ;  $19,36 \pm 3,83\%$  dan  $20,62 \pm 4,53\%$ . Setelah keduanya dikomparasikan semua nilai itu tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna (tabel 3). Sedangkan rasio asetilasi sulfadiazina dalam urin pada kedua kelompok menunjukkan perbedaan bermakna pada  $p < 0,005$ ;  $p < 0,01$  dan  $p < 0,05$  (tabel 4).

Tabel 3. Rasio asetilasi sulfadiazina dalam serum rata-rata pada waktu tertentu

Kelompok	J a m k e:				
	6	7	8	10	12
Asetilator lambat (n=6)	10,68 (1,87)	12,09 (2,15)	11,94 (2,61)	17,91 (4,29)	15,43 (4,38)
Asetilator cepat (n=8)	16,26 (2,57)	15,86 (2,86)	18,71 (3,08)	19,36 (3,83)	20,62 (4,53)

(Hasil dinyatakan sebagai: *mean* (SEM); SEM = galat baku/standard error of *mean*)

Tabel 4. Rasio asetilasi sulfadiazine dalam urin rata-rata pada waktu tertentu

Kelompok	J a m ke:				
	4-6	6-8	8-12	12-24	24-48
Asetilator lambat (n = 6)	20,29 <sup>a</sup> (4,32)	24,36 <sup>c</sup> (2,87)	29,26 <sup>e</sup> (3,81)	39,82 <sup>d</sup> (2,35)	39,58 <sup>a</sup> (3,95)
Asetilator cepat (n=8)	29,60 <sup>b</sup> (3,65)	37,06 (2,58)	39,39 (3,65)	50,91 (2,90)	46,44 (2,56)

(Hasil dinyatakan sebagai *mean* (SEM); SEM = galat baku); <sup>a</sup><sub>n</sub> = 5; <sup>b</sup><sub>n</sub> = 6;  
<sup>c</sup> = berbeda secara bermakna (P,005); <sup>d</sup> = berbeda secara bermakna (p,01);  
<sup>e</sup> = berbeda bermakna (p,05).

Ekskresi kumulatif sulfadiazina total, bebas dan asetilsulfadiazina dalam urin pada waktu tertentu. Ekskresi kumulatif sulfadiazina total dalam urin pada jam ke 0-8; 0-12 dan 0-24 dari kedua kelompok berbeda bermakna. Ekskresi kumulatif sulfadiazina bebas pada waktu tertentu dari kelompok asetilator lambat dan cepat tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Sedangkan ekskresi kumulatif asetilsulfadiazina menunjukkan perbedaan bermakna pada  $p < 0,0025$ ;  $p < 0,005$ ;  $p < 0,0125$  dan  $p < 0,05$  (tabel 5, 6 dan 7).

Tabel 5. Ekskresi kumulatif sulfadiazina total rata-rata dalam urin pada waktu tertentu

Kelompok	J a m ke:			
	0-8	0-12	0-24	0-48
Asetilator lambat (n=6)	27,15 <sup>b</sup> (2,19)	30,05 <sup>c</sup> (2,84)	56,56 <sup>d</sup> (2,65)	68,82 <sup>a</sup> (4,75)
Asetilator cepat (n=8)	33,85 (2,35)	48,79 (3,31)	67,25 (3,51)	78,25 (3,56)

(Hasil dinyatakan sebagai *mean* (SEM)% dosis; SEM = galat baku; <sup>a</sup><sub>n</sub> = 5; <sup>b</sup> =  $p < 0,05$ ; <sup>c</sup> =  $p < 0,025$ ; <sup>d</sup> =  $p < 0,01$ )

Tabel 6. Ekskresi kumulatif sulfadiazina bebas rata-rata dalam urin pada waktu tertentu

Kelompok	J a m ke:			
	0-8	0-12	0-24	0-48
Asetilator lambat (n=6)	22,24 (2,60)	29,92 (3,04)	41,04 (3,11)	48,00 <sup>a</sup> (5,13)
Asetilator cepat (n=8)	23,94 (2,44)	32,07 (3,14)	41,57 (3,00)	47,40 (2,58)

Hasil dinyatakan sebagai: *mean* (SEM)% dosis; SEM = galat baku; <sup>a</sup><sub>n</sub> = 5)

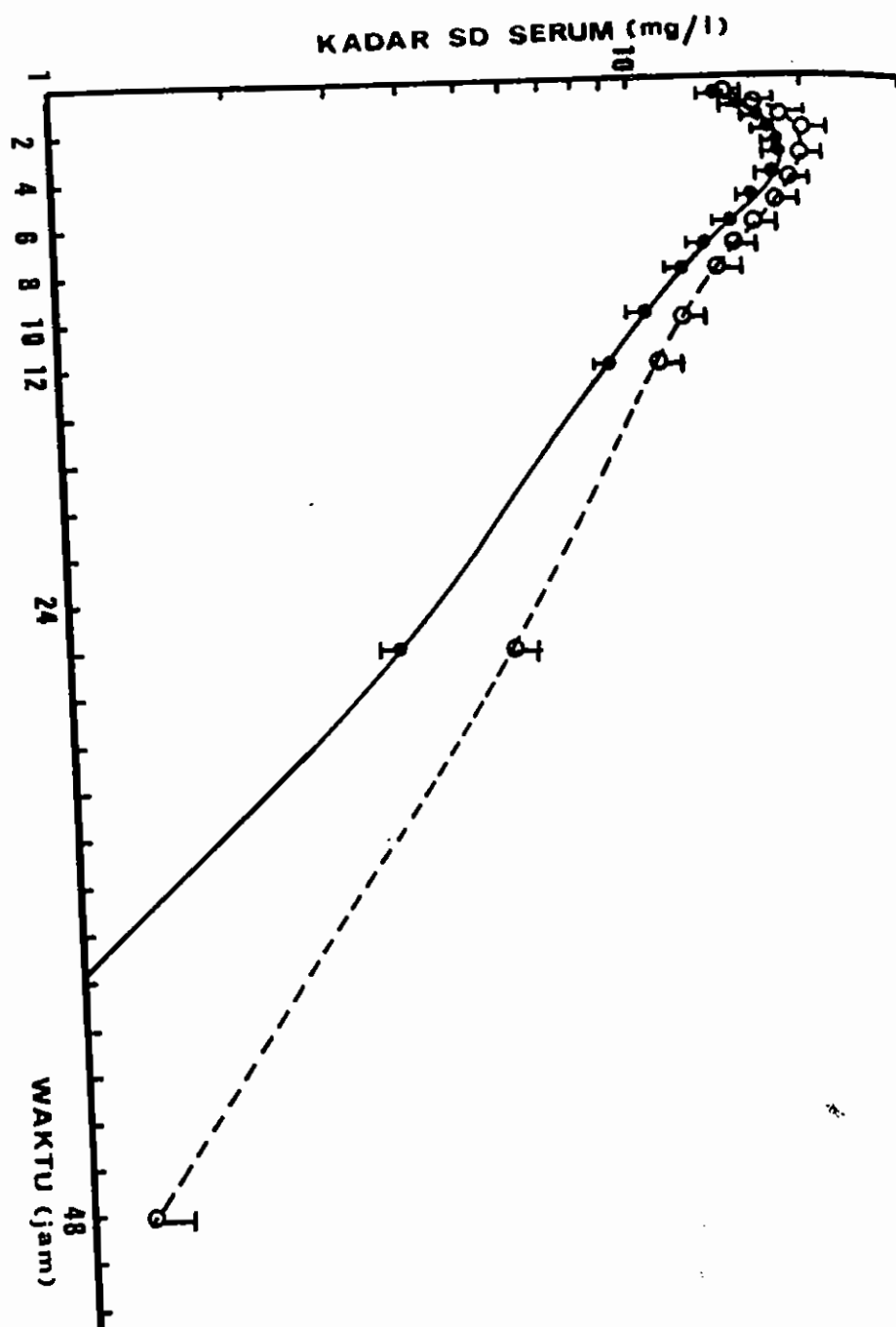
Tabel 7. Ekskresi kumulatif asetilsulfadiazina rata-rata dalam urin pada waktu tertentu

Kelompok	J a m ke:			
	0-8	0-12	0-24	0-48
Asetilator lambat (n=6)	4,92 <sup>b</sup> (0,71)	8,13 <sup>c</sup> (1,20)	15,51 <sup>d</sup> (1,66)	20,81 <sup>a, e</sup> (1,91)
Asetilator cepat (n=8)	9,91 (1,01)	15,93 (1,84)	25,67 (3,07)	30,85 (3,64)

Hasil dinyatakan sebagai: *Mean* (SEM)% dosis; SEM = galat baku; <sup>a</sup><sub>n</sub> = 5; <sup>b</sup> =  $p < 0,0025$ ; <sup>c</sup> =  $p < 0,005$ ; <sup>d</sup> =  $p < 0,0125$ ; <sup>e</sup> =  $p < 0,05$ )

### Pembahasan

**Absorpsi.** Sulfadiazina yang diberikan peroral cepat diabsorpsi dari saluran pencernaan. Dengan nilai F lebih besar dari 70% dari dosis tidak mengalami *first-past effect*. Menurut Mandell dan Sande (1985) nilai F sulfadiazina berkisar 70 - 100% dosis. Tetapan laju absorpsi ( $k_a$  sulfadiazina 0,62 jam<sup>-1</sup> (Bergan *et al.*, 1977) serupa dengan hasil. Demikian pula waktu puncak dari hasil serupa dengan penelitian lain berkisar 2 - 6 jam (Mannisto *et al.*, 1973; Bergen *et al.*, 1977; Andreasen *et al.*, 1978; Mandell dan Sande, 1985). Oleh karena parameter kinetika absorpsi dari kedua kelompok asetilator tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna, maka absorpsi sulfadiazina pada kedua kelompok tidak berbeda pula.



**Eliminasi.** Tetapan laju eliminasi kedua kelompok menunjukkan perbedaan yang bermakna. Hal ini terlihat pula pada gambar grafik yang diplotkan pada kertas semilog. Tampak *slop* dari garis eliminasi pada kelompok asetilator cepat lebih terjal dari kelompok asetilator lambat, sehingga waktu eliminasi sulfadiazina pada kelompok asetilator cepat lebih pendek daripada kelompok asetilator lambat dan daerah di bawah kurva akan memperlihatkan lebih kecil kelompok asetilator cepat daripada asetilator lambat. Selain itu rasio asetilasi sulfadiazina dalam urin pada jam ke 6-8; 8-12 dan 12-24 menunjukkan perbedaan bermakna. Klirens total ( $Cl_T$ ) dan klirens metabolik ( $Cl_M$ ) menunjukkan perbedaan yang sangat bermakna. Demikian pula ekskresi kumulatif asetilsulfadiazina dalam urin. Berarti asetilsulfadiazina yang diekskresikan lebih tinggi pada kelompok asetilator lambat daripada kelompok asetilator cepat. Hasil ini ditunjang lagi dengan korelasi perbedaan peringkat metoda Spearman yang dilakukan antara rasio asetilasi sulfadimidina dalam penentuan status fenotipe asetilator dengan parameter kinetika eliminasi sulfadiazina dan antar parameter kinetika eliminasi sulfadiazina tersebut.

## KESIMPULAN DAN SARAN

### Kesimpulan

Berdasarkan hasil studi di atas, maka dapat disimpulkan, bahwa:

1. Absorpsi sulfadiazina pada kelompok asetilator lambat dan cepat tidak berbeda.
2. Eliminasi sulfadiazina lebih cepat terjadi pada kelompok asetilator cepat daripada kelompok asetilator lambat, terutama eliminasi metabolik (asetilasi), sehingga kecepatan asetilasi pada kelompok asetilator cepat lebih tinggi daripada kelompok asetilator lambat dan ini menunjukkan, bahwa besar kemungkinan sulfadiazina mengalami asetilasi secara polimorfik.

### Saran

Agar didapat profil kinetika eliminasi sulfadiazina terutama asetilasinya pada kedua kelompok asetilator lambat dan cepat yang lebih meyakinkan, maka disarankan penelitian lebih lanjut tentang asetilasi sulfadiazina dengan:

1. jumlah subyek yang lebih besar untuk mengetahui profilnya pada populasi.
2. pemberian dosis yang berbeda-beda guna mendapatkan informasi apakah sulfadiazina merupakan farmakokinetika linier atau non linier.

## DAFTAR PUSTAKA

- Chapron, D.J., and Blum, R., 1976, Relationship of sulfamethazine disposition kinetics to acetylation phenotype in man, *J. Clin. Pharmacol.* 16, 339-344.
- Chapron, D.J., Kramer, P.A., and Mercik, S.A., 1980, Kinetic discrimination of three sulfamethazine acetylation phenotypes. *Clin. Pharmacol. Ther.* 27, 104-133.

- Drayer, D.E., and Reidenberg, M.M., 1977, Clinical consequences of polymorphic acetylation of basic drugs. *Clin. Pharmacol. Ther.* 22, 251-258.
- Evans, D.A.P., Manley, K.A., McKusick, V.A., 1960, Genetic control of isoniazid metabolism in man. *Br. Med. J.* 2, 485-491.
- Evans, D.A.P., 1969, An improve and simplified method of detecting the acetylator phenotype. *J. Med. Genet.* 6, 405-407.
- Frymoyer, J.W., and Jacox, R.F., 1963a, Investigation of the genetic control of sulfadiazine and isoniazid metabolims in rabbit. *J. Lab. Clin. Med.* 62, 681-904.
- Frymoyer, J.W., and Jacox, R.F., 1963b, Studies of genetically controlled sulfadiazine acetylation in rabbit livers: Possible identification of heterozygous trait. *J. Lab. Clin. Med.* 62, 905-909.
- Jawetz, E., 1987, Sulfonamides & trimethoprim. In: B.G. Katzung (ed.). *Basic Clinical Pharmacology. A Lange Medical Book*. 3rd. ed. Appleton & Lange, Norwalk.
- Lunde, P.M.K., Frislid, K., and Hansten, V., 1983, Disease and acetylation polymorphism. In: M. Gibaldi and L. Presscott (eds.) *Handbook of clinical Pharmacokinetics*. Section III. ADIS Health Science Press, New York.
- Mattila, M.J., Tiitinen, H., and Alhava, E., 1969, Acetylation pattern of different sulphonamides in rapid and slow isoniazid inactivators. *Ann. Med. exp. Fenn.* 47.
- Rogers, H.J., Spector, R.G., and Trounce, J.R., 1981, *A Textbook of Clinical Pharmacology* Hodder and Stoughton, London.
- Santoso, B., 1983, Genetic and environmental influence on polymorphic drug acetylation. A thesis for degree of Doctor of Phylosophy to University of Newcastle upon Tyne. Claremont Place, Newcastle upon Tyne.
- Vree, T.B., O'Reilly, W.J., Hekster, Y.A., Damsma, J.E., van der Klijn, E., 1980, Determination of acetylator phenotype and pharmacokinetics of some sulphonamides in man. *Clin. Pharmacokinetics*. 5, 274-294.
- Vree, T.B., 1985, Quality control of drugs in the body, dalam: T. Ahmad and R. Khalid (eds.). *Proceeding of International Seminar on Policies, Management and Quality Assurance of Pharmaceuticals*. Karachi, April, 21-25, 1985. Quality Control Authority, Ministry of Health, Special Education and Social Welfare, Government of Pakistan, Islamabad.
- Weber, W.W., and Glowinski, I.B., 1980, Acetylation. In: W.B. Jacoby (ed.) *Enzymatic basis of detoxication*, Volume II. Academic Press, New York.
- Weber, W.W., and Hein, D.W., 1985, N-acetylation Pharmacogenetics. *Pharmacol. Rev.* 37, 25-79.
- WHO Scientific Group., 1973, Pharmacogenetics. *W.H.O. Technical Report Series*. No. 524. W.H.O., Geneva.